

R3

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR NASAL CAVITY APPLICATION

Publication number: JP61106509 (A)

Publication date: 1986-05-24

Inventor(s): UEDA YOSHIO; KIMURA ARIHISA +

Applicant(s): FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO +

Classification:

- international: **A61K9/08; A61K9/08;** (IPC1-7): A61K9/08

- European:

Application number: JP19840228739 19841029

Priority number(s): JP19840228739 19841029

Abstract of JP 61106509 (A)

PURPOSE: To provide the titled composition composed of an antiallergic agent and/or an antihistaminic agent and an aqueous solution of a carboxyvinyl polymer, having a specific viscosity, free from drooping phenomenon and accordingly effective to administer a definite amount of the drug component surely, and giving no undesirable feeling to the body.

CONSTITUTION: The titled composition is composed of (A) an antiallergic agent (e.g. sodium cromoglycate) and/or an antihistaminic agent [e.g. 4-oxo-10-(2,3- dimethylpentanamido)-4H-pyrimido[1,2-C]-quinazoline-3-carboxylic acid sodium salt monohydrate] and (B) an aqueous solution of a carboxyvinyl polymer, and has a viscosity of 60-2,000cps (preferably 300-1,500cps) at 25 deg.C. The concentration of the carboxyvinyl polymer is generally 0.05-0.1%, and when the drug is Na salt, etc., it is 0.1-1%. The viscosity of the composition is preferably adjusted according to the kind of the sprayer, etc.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

Family list

1 application(s) for: **JP61106509 (A)**

1 **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR NASAL CAVITY APPLICATION**

Inventor: UEDA YOSHIO ; KIMURA ARIHISA

Applicant:
FUJISAWA
PHARMACEUTICAL
CO

EC:

IPC: **A61K9/08;**
A61K9/08; (IPC1-
7): A61K9/08

Publication **JP61106509 (A)** - 1986-05-24 **Priority Date:**
info: 1984-10-29

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

Partial English Translation of Reference 3

R3: Japanese Unexamined Patent Publication No. 61-106509

(3-1) Scope of Claim for Patent

(1) A pharmaceutical composition nasal cavity, comprising an antiallergic agent and/or an antihistaminic agent, and an aqueous solution of a carboxyvinyl polymer, wherein a viscosity is from 60 to 2,000 centipoises at 25°C.

(2) The pharmaceutical composition nasal cavity according to claim 1, wherein the viscosity is from 300 to 1,500 centipoises at 25°C.

(3) The pharmaceutical composition nasal cavity according to claim 1, wherein the antiallergic agent is sodium cromoglicate.

(4) The pharmaceutical composition nasal cavity according to claim 1, wherein the antiallergic agent is sodium 4-oxo-10-(2,3-dimethylpentanamide)-4H-pyrimido[1,2-C]quinazoline-3-carboxylate·monohydrate.

(3-2) Page 2, Left Upper Column, Lines 3 to 11

The inventors of the present invention have conducted extensive studies in order to develop a pharmaceutical composition nasal cavity which does not cause a liquid dripping phenomenon, and have found that the liquid dripping phenomenon can be prevented by mixing an antiallergic agent and/or an antihistaminic agent, and an aqueous solution of a carboxyvinyl polymer to give a pharmaceutical composition nasal cavity in which a viscosity is from 60 to 2,000 centipoises at 25°C, thereby making it possible to administer a predetermined amount of a drug and to eliminate discomfort. Thus, the present has been completed.

(3-3) Page 2, Right Lower Column, Lines 7 to 17

The pharmaceutical composition nasal cavity thus obtained can suppress or prevent a liquid dripping phenomenon if the viscosity is from 60 to 2,000 centipoises at 25°C, and the object of the present invention can be achieved. However, the viscosity of the composition is preferably set taking the kind of a spray to be used into consideration. For example, when MICROFLATOR is used as the spray, the viscosity is preferably from 300 to 1,500 centipoises at 25°C. Alternatively, when a common spray for nasal cavity is used as the spray, the viscosity is preferably set within a range from 60 to 70 centipoises at 25°C.

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-106509

⑮ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑯ 公開 昭和61年(1986)5月24日

A 61 K 9/08

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 鼻腔用医薬組成物

⑰ 特 願 昭59-228739

⑱ 出 願 昭59(1984)10月29日

⑲ 発 明 者 上 田 芳 雄 神戸市東灘区御影中町1-3-5-204
 ⑲ 発 明 者 木 村 在 久 宝塚市ひばりが丘2丁目13-1-408
 ⑲ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地
 ⑲ 代 理 人 弁理士 青 木 高

明 細 書

1. 発明の名称

鼻腔用医薬組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 抗アレルギー剤および(または)抗ヒスタミン剤とカルボキシビニルポリマー水溶液とからなり、粘度が25℃において60~2000センチポイズであることを特徴とする鼻腔用医薬組成物。

(2) 粘度が25℃において300~1500センチポイズである特許請求の範囲第1項記載の鼻腔用医薬組成物。

(3) 抗アレルギー剤がクロモグリク酸ナトリウムである特許請求の範囲第1項記載の鼻腔用医薬組成物。

(4) 抗アレルギー剤が4-オキソ-10-(2,3-ジメチルペンタンアミド)-4H-ピリミド[1,2-C]キナゾリン-3-カルボン酸ナトリウム・1水和物である特許請求の範囲第1

項記載の鼻腔用医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野：

この発明は新規な鼻腔用医薬組成物に関するものであり、医療の分野で利用されるものである。

従来の技術：

鼻腔用医薬組成物は噴霧器等で患者の鼻腔内に薬物を投与する際に使用される製剤であり、患者自身が手軽に投薬できることから長期投与を要する薬物などに繁用されている。

発明が解決しようとする問題点：

従来の鼻腔用薬液は増粘処理が施されていないため、鼻腔へ噴霧した後すぐに鼻孔から薬液が流出してしまういわゆる液だれの現象を起こすため不快感を生じせしめ、適正な投薬量を保持し難いという欠点があった。この欠点を克服するため、噴霧口を微細にしたり、定量噴霧器(マイクロフレーター)を採用したりすることにより、投与量を正確にする試みがなされているが、液だれの現象は解消されておらず、薬物投与量を適正に保持

するという課題は未だ解決されていない。

問題点を解決するための手段：

この発明の発明者らは液だれ現象を生じない鼻腔用医薬組成物を開発すべく研究の結果、抗アレルギー剤および（または）抗ヒスタミン剤とカルボキシビニルポリマー水溶液とを混合して、粘度が 25℃において約 60～2000 センチポイズである鼻腔用医薬組成物とすることにより、液だれの現象を解消でき、したがって所定量の薬物が確実に投与され得るとともに不快感を解消できることを見出し、この発明を完成した。

この発明における抗アレルギー剤および抗ヒスタミン剤としては、クロモグリク酸ナトリウム、4-オキソ-10-(2,3-ジメチルペンタンアミド)-4H-ピリミド[1,2-C]キナゾリン-3-カルボン酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸カルビノキサミン、塩酸ジフェニルピラリン等が挙げられる。

この発明におけるカルボキシビニルポリマーとしては、例えばカーボポール 934、同 940、

0.1%、薬物がナトリウム塩等の塩類である場合は 0.1～1% 程度である。

酸性のカルボキシ^{ビニル}ポリマーを使用する場合は、カルボキシビニルポリマー水溶液に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物またはエチルアミン、ジエチルアミン等の有機アミン化合物などの塩基を添加した後、抗アレルギー剤もしくは抗ヒスタミン剤またはこれらの混合物、あるいはそれらの溶液もしくは分散液と混合して調製するのが好ましい。

この発明の鼻腔用医薬組成物には、抗アレルギー剤および抗ヒスタミン剤の他に、例えば塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸フェニレフリン、塩酸ナファゾリン、硝酸テトラヒドロゾリン等の血管収縮・抗うっ血剤、ベラドンナ総アルカロイド等の分泌抑制剤、塩化リゾチーム、セラチオベプチダーゼ、ブロメライン等の酵素消炎剤、アスピリンアルミニウム、グリチルリチン酸等の消炎剤、カフェイン、無水カフェイン等のカフェイン剤、塩酸プロカイン等の局所麻酔剤、オオギ、キ

同 941（登録商標）のような酸性のカルボキシビニルポリマー、およびカーボポール 960、同 961（登録商標）のような中和されたカルボキシビニルポリマーならびにそれらの均等物が挙げられる。

この発明の鼻腔用医薬組成物は、抗アレルギー剤または抗ヒスタミン剤あるいはこれらの混合物を水、水性アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等の非毒性の溶媒に溶解もしくは分散させるか、または抗アレルギー剤または抗ヒスタミン剤あるいはこれらの混合物を常温ないし加温下にカルボキシビニルポリマー水溶液に加えて攪拌混合し、次いで必要に応じて水または水性アルコールで希釈して 25℃で 60～2000 センチポイズの^{粘度}粘結となるよう調整することにより製造することができる。医薬組成物中のカルボキシビニルポリマーの濃度は、カルボキシビニルポリマーの種類、所望する粘度ならびに薬物の種類および濃度により異なるが、一般に薬物が粘度に影響を与えない場合は 0.05～

キョウ等の生肌剤、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム等の殺菌剤、抗生物質等の医薬を加えてもよく、また甘味剤、ハッカ等の呈味改良剤、グリセリン、EDTA等の安定剤、pH 調整剤、溶解補助剤、界面活性剤等の添加物を適宜加えてもよい。

このようにして得られる鼻腔用医薬組成物は、粘度が 25℃において 60～2000 センチポイズであれば液だれ現象を抑制または防止でき、この発明の目的を達成できるが、組成物の粘度は使用する噴霧器の種類等をも考慮して設定するのが好ましい。例えば、噴霧器としてマイクロフレーターを使用する場合には 25℃における粘度が 300～1500 センチポイズであるのが好ましく、また、噴霧器として通常の鼻腔用スプレーを使用する場合には 25℃における粘度を 60～70 センチポイズに調整するのが好ましい。

実施例：

この発明の鼻腔用医薬組成物およびその^製調製法を実施例により以下に説明する。

実施例 1

カーボポール 940 の 1% 水溶液にクロモグリク酸ナトリウムを所定量溶解した後、1% 水酸化ナトリウム水溶液をカーボポール 940 の 1% 水溶液の $\frac{2}{3}$ 対応量 (W/W) 攪拌下に加え、次いで蒸留水を加えて全量を 100 g とする。

このようにして種々の濃度のカーボポール 940 およびクロモグリク酸ナトリウムを含有する組成物を製造し、これらの 25℃ における粘度を東京計器製造所製 B 型回転粘度計で測定した結果を次表に示す。

表 1: 各組成物の粘度 (単位 CPS)

クロモグリク酸ナトリウムの添加量	1% カーボポール水溶液の添加量 (g)				
	20	30	40	50	60
0.5 g	86	599	—	—	—
1.0 g	—	147	566	—	—
2.0 g	—	—	245	894	1776

得、次の試験における試料とした。

ガラス板の表面をガラスクリーナーでよく磨き 60° の角度で立てかけた。その板上にバスツールピペットを用いて上記の各試料を 1 滴滴下し、各試料がガラス板上を 5 cm 落下する時間およびマイクロフレータによる噴霧の難易度を試験した。

また、噴霧の可能な試料について、マイクロフレータを用いてヒトの鼻腔に各試料を噴霧した場合の使用感を試験した。

なお、対照としてクロモグリク酸ナトリウム 2 g を蒸留水で 100 ml とした液 (粘度: 約 4 cps) を使用した。

試験結果を次表に示す。

実施例 2

カーボポール 940 の 0.4% 水溶液 40 g に、1% 水酸化ナトリウム水溶液 10 g を攪拌下に加え、~~1% 水酸化ナトリウム水溶液 10 g~~ で中和する。この溶液に、マレイン酸クロルフェラミン 300 mg、塩酸ナフゾリン 50 mg および塩化ベンゼトニウム 10 mg を蒸留水 20 g に溶解した溶液を加える。この溶液に蒸留水を加えて全量 100 g とする。

この組成物の粘度は 25℃ で約 60 cps であった。

効果:

以下にこの発明の効果を試験例により説明する。

試験方法:

カーボポール 940 の 1% 水溶液 50 g に 1% 水酸化ナトリウム水溶液 20 g を攪拌下に滴下した後蒸留水で希釈して、20℃ における粘度が 50 cps (試料 1)、840 cps (試料 2)、2200 cps (試料 3)、6300 cps (試料 4)、10000 cps (試料 5) の各組成物を

表 2

	バスツールピペットでの 1 滴の落下時間 (秒)	マイクロフレータでの噴霧の難易度	使用感
試料 1	8.6	良	やや良 (やや液だれ有り)
試料 2	49.3	良	良 (殆んど液だれ無し)
試料 3	53.6	やや不良	良 (液だれ無し)
試料 4	81.3	不可能	—
試料 5	101.6	不可能	—
対照	2.6	良	普通 (液だれ有り)

また、前記の実施例 1 および実施例 2 で得た各組成物についても、マイクロフレータを用いてヒトの鼻腔に噴霧したところ、いずれも噴霧が容易であり、かつ使用感は良好であった。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高

